

PCT

WELTOORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7 : C07D 239/48, 239/46, 403/12, A61K 31/505	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/27826 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 18. Mai 2000 (18.05.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/08389 (22) Internationales Anmeldedatum: 3. November 1999 (03.11.99) (30) Prioritätsdaten: 198 51 421.2 7. November 1998 (07.11.98) DE (71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; D-55216 Ingelheim/Rhein (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): LEHMANN-LINTZ, Thorsten [DE/DE]; Lindenweg 27, D-88416 Laubach (DE). NAR, Herbert [DE/DE]; Ulrika-Nisch-Strasse 8, D-88441 Mittelbiberach (DE). WIENEN, Wolfgang [DE/DE]; Kirschenweg 27, D-88400 Biberach (DE). STASSEN, Jean, Marie [BE/DE]; Berggrubenweg 11, D-88447 Warthausen (DE).		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter, Boehringer Ingelheim GmbH, B Patente, D-55216 Ingelheim/Rhein (DE).		
(54) Titel: NOVEL PYRIMIDINES, THE PRODUCTION THEREOF AND THEIR USE (54) Bezeichnung: NEUE PYRIMIDINE, DEREN HERSTELLUNG UND VERWENDUNG		
$ \begin{array}{c} \text{R}_d \\ \\ \text{N} \text{---} \text{C}_6\text{H}_3 \text{---} \text{X} \text{---} \text{A} \text{---} \text{R}_c \\ \\ \text{R}_a \text{---} \text{N} \text{---} \text{C}_6\text{H}_3 \text{---} \text{X} \text{---} \text{A} \text{---} \text{R}_c \\ \\ \text{R}_b \end{array} \quad (I) $		
(57) Abstract		
<p>The invention relates to novel pyrimidines of general formula (I) in which R_a to R_d, A and X are defined as in Claim No. 1. The invention also relates to the tautomers of the novel pyrimidines, the stereoisomers thereof, their mixtures and their salts, which comprise valuable properties. In addition, the invention relates to the production of the inventive pyrimidines, to the medicaments containing the pharmacologically effective compounds, and to the use of the inventive compounds. The compounds of general formula (I), in which R_c represents a cyano group, depict valuable intermediate products for producing the remaining compounds of general formula (I) which comprise valuable pharmacological properties, especially an antithrombotic effect.</p>		
(57) Zusammenfassung		
<p>Die vorliegende Erfindung betrifft neue Pyrimidine der allgemeinen Formel (I), in der R_a bis R_d, A und X wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen, deren Herstellung, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R_c eine Cyanogruppe darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) dar, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine antithrombotische Wirkung.</p>		

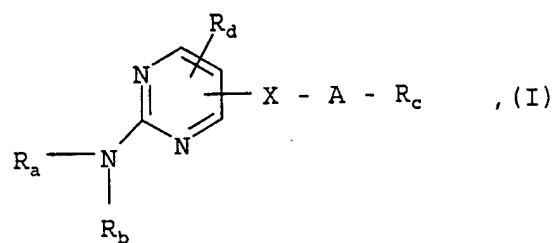
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun			PT	Portugal		
CN	China	KR	Republik Korea	RO	Rumänien		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SG	Singapur		
EE	Estland	LR	Liberia				

Neue Pyrimidine, deren Herstellung und Verwendung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Pyrimidine der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R_c eine Cyanogruppe darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, und die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R_c eine Amino-, 2-Amino-1H-imidazolyl- oder $\text{R}_1\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-$ -Gruppe darstellt, sowie deren Tautomere und deren Stereoisomere weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung, welche auf einer Thrombin-hemmenden Wirkung beruht.

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind somit die neuen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sowie deren Herstellung, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung.

In der obigen allgemeinen Formel bedeutet

R_a ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy carbonylgruppe substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe,

- 2 -

R_b eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder C_{5-} -Cycloalkylgruppe substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe, eine C_{4-} -Alkylgruppe oder eine C_{5-} -Cycloalkylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Cycloalkylgruppen durch 1 oder 2 C_{1-3} -Alkylgruppen, durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy carbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxy carbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe und die vorstehend erwähnte Phenylgruppe durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten jeweils gleich oder verschieden sein können,

eine durch eine C_{1-6} -Alkyl- oder C_{5-} -Cycloalkylgruppe substituierte Carbonylgruppe, eine durch 1 oder 2 Phenylgruppen substituierte C_{2-4} -Alkanoylgruppe, eine durch eine Phenyl-, Thienyl-, Oxazol-, Thiazol-, Imidazol-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe substituierte Carbonylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten heteroaromatischen Gruppen jeweils durch C_{1-3} -Alkyl- oder Phenylgruppen und die vorstehend erwähnte Phenylgruppe durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten jeweils gleich oder verschieden sein können,

eine C_{1-6} -Alkylaminocarbonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{5-} -Cycloalkylaminocarbonylgruppe, in denen jeweils die Alkyl-, Cycloalkyl- und Cycloalkenylteile durch R_2 substituiert sind und zusätzlich die vorstehend erwähnten Alkyl- und Cycloalkylteile durch 1 oder 2 C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein können, oder eine Phenylaminocarbonylgruppe, die im Phenylteil durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten jeweils gleich oder verschieden sein können, in denen

R_2 ein Wasserstoffatom,

eine Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy carbonylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, N-(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, C₄₋₆-Cycloalkyleniminocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Piperazinocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinocarbonylgruppe darstellt, wobei zusätzlich in den vorstehend erwähnten Gruppen jeweils der Alkylteil durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe substituiert sein kann,

R_c eine Cyano-, Amino-, (2-Amino-1H-imidazol-4-yl)- oder eine R₁NH-C(=NH)-Gruppe, in der

R₁ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder einen in vivo abspaltbaren Rest darstellt,

R_d ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

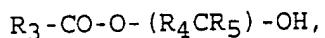
A eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Phenylengruppe, eine C₃₋₇-Cycloalkylen gruppe oder eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Thienylen-, Oxa zolylen-, Thiazolylen-, Imidazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe und

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Methylen- oder -NH-Gruppe.

Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C₁₋₆-Alkanol, ein Phenyl-C₁₋₃-alkanol, ein C₃₋₉-Cycloalkanol, wobei ein C₅₋₈-Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₅₋₈-Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenen-

- 4 -

falls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxycarbonyl- oder C₂₋₆-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₄₋₇-Cycloalkenol, ein C₃₋₅-Alkenol, ein Phenyl-C₃₋₅-alkenol, ein C₃₋₅-Alkinol oder Phenyl-C₃₋₅-alchinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranol oder ein Alkohol der Formel



in dem

R₃ eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R₅ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,

oder unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine C₁₋₁₆-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine C₁₋₁₆-Alkoxy carbonylgruppe wie die Methoxy-carbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Pentoxy carbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl-

- 5 -

oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl-C₁₋₆-alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₂₋₄-alkoxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkoxycarbonyl- oder R₃CO-O-(R₄CR₅)-O-CO-Gruppe, in der R₃ bis R₅ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

zu verstehen.

Desweiteren schließen die bei der Definition der vorstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert.Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R_a bis R_d und A wie vorstehend erwähnt definiert sind und

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte -NH-Gruppe bedeutet,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R_a ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe,

R_b eine C₁₋₅-Alkylgruppe, eine durch eine Phenyl- oder Cyclohexylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe, eine Cyclohexyl-, Methylcyclohexyl- oder Dimethylcyclohexylgruppe,

eine durch eine C₁₋₄-Alkyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe substituierte Carbonylgruppe, eine durch 1 oder 2 Phenylgrup-

- 6 -

pen substituierte Acetylgruppe, eine durch eine Phenyl- oder Oxazolgruppe substituierte Carbonylgruppe, wobei die vorstehend erwähnte heteroaromatische Gruppe durch Methyl- oder Phenylgruppen und die vorstehend erwähnte Phenylgruppe durch C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten jeweils gleich oder verschieden sein können,

eine C₁₋₅-Alkylaminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, Cyclopentylaminocarbonyl-, Cyclohexylaminocarbonyl- oder Methylcyclohexylaminocarbonylgruppe, in denen jeweils die Alkyl- und Cycloalkylteile durch R₂ substituiert sind, oder eine Phenylaminocarbonylgruppe, die im Phenylteil durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten jeweils gleich oder verschieden sein können, in denen

R₂ ein Wasserstoffatom,

eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, N-(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, C₄₋₆-Cycloalkyleniminocarbonyll-, Morpholinocarbonyl-, Piperazinocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinocarbonylgruppe darstellt, wobei zusätzlich in den vorstehend erwähnten Gruppen jeweils der Alkylteil durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe substituiert sein kann,

R_c eine Cyano- oder eine R₁NH-C(=NH)-Gruppe, in der

R₁ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellt,

R_d eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

- 7 -

A eine eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Phenylengruppe und

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte -NH-Gruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, sind diejenigen, in denen

R_a ein Wasserstoffatom,

R_b eine C₁₋₅-Alkylaminocarbonyl-, Cyclopentylaminocarbonyl-, Cyclohexylaminocarbonyl- oder Methylcyclohexylaminocarbonylgruppe, in denen jeweils die Alkyl- und Cycloalkylteile durch R₂ substituiert sind, in denen

R₂ ein Wasserstoffatom,

eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, N-(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, C₄₋₆-Cycloalkyleniminocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Piperazinocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinocarbonylgruppe darstellt, wobei zusätzlich in den vorstehend erwähnten Gruppen jeweils der Alkylteil durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein kann,

R_c eine Cyano- oder eine R₁NH-C(=NH)-Gruppe, in der

R₁ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellt,

R_d eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

A eine eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Phenylengruppe und

X ein Sauerstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte -NH-Gruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Als besonders bevorzugte Verbindungen seien beispielsweise folgende erwähnt:

(a) N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-cyclopentancarbonsäureamid,

(b) 1-Cyclohexyl-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff,

(c) 1-(1,1-Dimethylpropyl)-3-[4-(4-amidino-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff,

(d) 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff,

(e) 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclopentyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff und

(f) 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

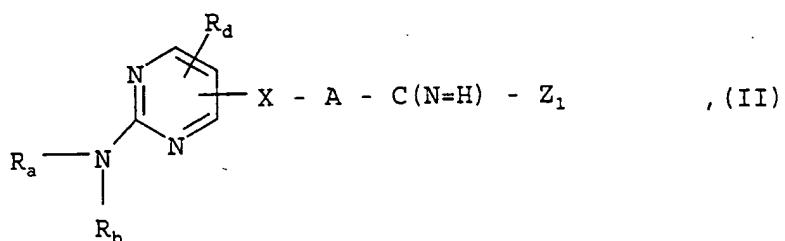
sowie deren Stereoisomere und deren Salze.

Die neuen Verbindungen lassen sich nach an sich bekannten Verfahren herstellen, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

- 9 -

a. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine R₁NH-C(=NH)-Gruppe darstellt:

Umsetzung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, X, R_a, R_b und R_d wie eingangs erwähnt definiert sind und Z₁ eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe wie die Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy-, Benzyloxy-, Methylthio-, Ethylthio-, n-Propylthio- oder Benzylthiogruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R₁ wie eingangs erwähnt definiert ist, oder dessen Salzen.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Wasser, Methanol/Wasser, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, mit Ammoniak oder einem entsprechenden Säureadditionssalz wie beispielsweise Ammoniumcarbonat oder Ammoniumacetat durchgeführt.

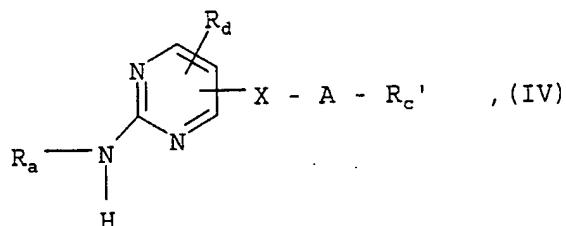
Eine Verbindung der allgemeinen Formel II erhält man beispielweise durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine Cyanogruppe darstellt, mit einem entsprechenden Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Iso-

- 10 -

propanol oder Benzylalkohol in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder durch Umsetzung eines entsprechenden Amids mit einem Trialkyloxoniumsalz wie Triethyloxonium-tetrafluorborat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei 20°C, oder eines entsprechenden Nitrils mit Schwefelwasserstoff zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Pyridin oder Dimethylformamid und in Gegenwart einer Base wie Triethylamin und anschließender Alkylierung des gebildeten Thioamids mit einem entsprechenden Alkyl- oder Aralkylhalogenid.

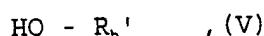
b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine der für R_b eingangs erwähnten Acylgruppen darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, X und R_a wie eingangs erwähnt definiert sind und R_{c'} eine Cyanogruppe oder eine der für R_c eingangs erwähnten Amidinogruppen, die durch einen Schutzrest geschützt sind, bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_{b'} eine der für R_b eingangs erwähnten Acylgruppen darstellt, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten und

erforderlichenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes.

Als reaktionsfähige Derivate einer Verbindung der allgemeinen Formel V kommen deren Ester, Halogenide oder Imidazolide in Betracht

Die Umsetzung mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung der allgemeinen Formel V wird vorzugsweise in einem entsprechenden Amin als Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines weiteren Lösungsmittels wie Methylenchlorid oder Ether und gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organische Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

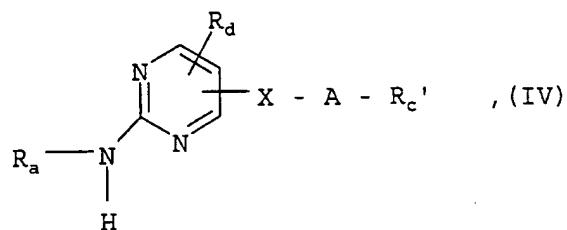
Die Umsetzung mit einer Säure der allgemeinen Formel V wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan oder in einem entsprechenden Amin der allgemeinen Formel IV gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethyl-ester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/-N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benztriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

- 12 -

Die anschließende Abspaltung eines Schutzrestes erfolgt nach bekannten Methoden wie später beschrieben.

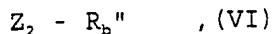
c. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine der für R_b eingangs erwähnten Aminocarbonylgruppen darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, X und R_a wie eingangs erwähnt definiert sind und R_{c'} eine Cyanogruppe oder eine der für R_c eingangs erwähnten Amidinogruppen, die durch einen Schutzrest geschützt sind, bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_b" eine der für R_b eingangs erwähnten Aminocarbonylgruppen und Z₂ eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, oder

Z₂ zusammen mit einem Wasserstoffatom der benachbarten -CONH- Gruppe eine weitere Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung bedeuten,

und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Toluol gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Natriumhydrid oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diiso-

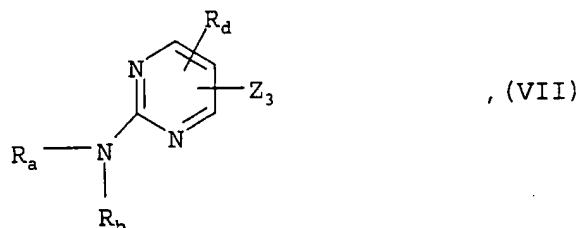
- 13 -

propylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, erforderlichenfalls in einem Druckgefäß und unter Schutzgas, beispielsweise unter Stickstoff, bei Temperaturen zwischen 20 und 200°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 75 und 180°C, durchgeführt.

Die anschließende Abspaltung eines Schutzrestes erfolgt nach bekannten Methoden wie später beschrieben.

d. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1,-}-Alkylgruppe substituierte -NH-Gruppe und R_c eine Cyanogruppe darstellen:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a, R_b und R_d wie eingangs erwähnt definiert sind und Z₃ eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, oder eine Alkansulfonylgruppe wie die Methansulfonylgruppe bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

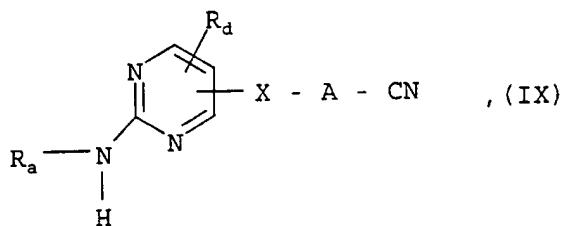
A wie eingangs erwähnt definiert ist und X' ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1,-}-Alkylgruppe substituierte -NH-Gruppe bedeutet.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Toluol gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie

Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, erforderlichenfalls in einem Druckgefäß und unter Schutzgas, beispielsweise unter Stickstoff, bei Temperaturen zwischen 20 und 200°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 75 und 180°C, durchgeführt.

e. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b einen der für R_b eingangs erwähnten gegebenenfalls substituierten Alkyl- und Cycloalkylreste darstellt und R_c eine Cyanogruppe bedeutet:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, X, R_a und R_d wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_b"' einen der für R_b eingangs erwähnten gegebenenfalls substituierten Alkyl- und Cycloalkylreste darstellt und Z₄ eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Brom- oder Jodatom, bedeutet.

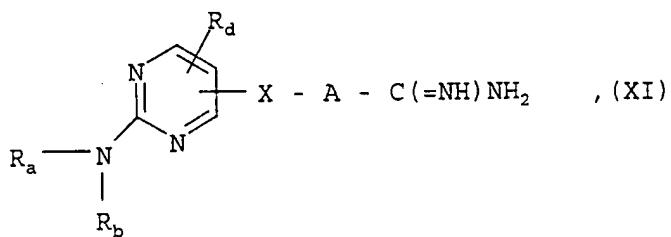
Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Toluol gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel

- 15 -

dienen können, erforderlichenfalls in einem Druckgefäß und unter Schutzgas, beispielsweise unter Stickstoff, bei Temperaturen zwischen 20 und 200°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 75 und 180°C, durchgeführt.

f. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₁ einen der bei der Definition des Restes R₁ eingangs erwähnten Acylreste oder in vivo abspaltbaren Reste darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, X, R_a, R_b und R_d wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₆ einer der bei der Definition des Restes R₁ eingangs erwähnten Acylreste oder in vivo abspaltbaren Reste und Z₅ eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, bedeuten.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenechlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Di-oxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt.

- 16 -

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XII, in der Z₅ eine nukleofuge Austrittsgruppe darstellt, wird die Umsetzung vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

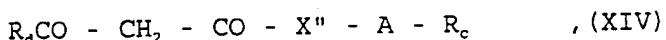
g. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_d in 4-Stellung steht und X eine gegebenenfalls durch eine C_{1..3}-Alkylgruppe substituierte Methylengruppe darstellt:

Umsetzung eines Guanidins der allgemeinen Formel



in der

R_a und R_b wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einem 1,3-Diketon der allgemeinen Formel



in der

A, R_c und R_d wie eingangs erwähnt definiert sind und X'' eine gegebenenfalls durch eine C_{1..3}-Alkylgruppe substituierte Methylengruppe bedeutet.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem polaren Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C, vorzugsweise zwischen 50 und 120°C, durchgeführt.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxy carbonylgruppe enthält, so kann diese mittels Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Versterung oder Amidierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine der eingangs erwähnten Alkoxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppen enthält, übergeführt werden.

Die nachträgliche Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Die nachträgliche Veresterung wird vorzugsweise mit einem entsprechenden Alkohol, Halogenid oder Diazoverbindung in einem geeigneten Lösungsmittel durchgeführt.

Die nachträgliche Veresterung mit einem entsprechenden Alkohol wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, vorzugsweise jedoch in einem entsprechenden Alkohol gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfinsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Carbonyldiimidazol- oder N,N'-Thionyldiimidazol, Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff oder Triphenylphosphin/Azodicarbonsäurediethylester gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, N-Ethyl-diisopropylamin oder N,N-Dimethylamino-pyridin zweckmäßigerweise bei Temperaturen

- 18 -

zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Veresterung mit einem entsprechenden Halogenid wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Aceton gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natrium- oder Kaliumiodid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegenwart von Silberkarbonat oder Silberoxid bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Veresterung mit einer entsprechenden Diazo-verbindung wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 40°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 0 und 250°C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, tert.Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-,

- 19 -

tert.Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Acetonitril oder Acetonitril-/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.Butyl- oder tert.Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter

- 20 -

Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan oder Ether.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Die Abspaltung eines Allyloxycarbonylrestes erfolgt durch Behandlung mit einer katalytischen Menge Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran und vorzugsweise in Gegenwart eines Überschusses von einer Base wie Morpholin oder 1,3-Dimedon bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur und unter Inertgas, oder durch Behandlung mit einer katalytischen Menge von Tris-(triphenylphosphin)-rhodium(I)-chlorid in einem Lösungsmittel wie wässrigem Ethanol und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie 1,4-Diazabicyclo-[2.2.2]octan bei Temperaturen zwischen 20 und 70°C.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis XIV, welche teilweise literaturbekannt sind, erhält man nach literaturbekannten Verfahren, des weiteren wird ihre Herstellung in den Beispielen beschrieben.

So erhält man beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel II durch Umsetzung eines entsprechenden Nitrils, welches seinerseits zweckmäßigerweise gemäß den in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verfahren erhalten wird, mit einem entsprechenden Thio- oder Alkohol in Gegenwart von Chlor- oder Bromwasserstoff. Die hierzu erforderlichen Pyrimidinderivate erhält man zweckmäßigerweise durch Umsetzung eines entsprechend substituierten Pyrimidins mit einem entsprechenden Nitril. Ein so erhaltenes Nitril kann dann erforderlichfalls mittels Alkylierung, Acylierung und/oder Carbamoylierung in eine gewünschte Ausgangsverbindung übergeführt werden.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/- oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthyl-oxycarbonylrest in Betracht.

Des Weiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in

ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Salze wertvolle Eigenschaften auf. So stellen die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R_c eine Cyanogruppe darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, und die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R_c eine Amino-, 2-Amino-1H-imidazolyl- oder R₁NH-C(=NH)-Gruppe darstellt, sowie deren Tautomeren, deren Stereoisomeren, deren physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, sowie deren Tautomere und deren Stereoisomere weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung, welche vorzugsweise auf einer Thrombin beeinflussenden Wirkung beruht, beispielsweise auf einer thrombinhemmenden Wirkung, auf einer die Thrombinzeit verlängernden Wirkung und auf einer Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen wie z. B. Trypsin, Urokinase Faktor VIIa, Faktor Xa, Faktor IX, Faktor XI und Faktor XII.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

A = N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-cyclopentancarbonsäureamid,

B = 1-Cyclohexyl-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat,

C = 1-(1,1-Dimethylpropyl)-3-[4-(4-amidino-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-hydrat,

D = 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat und

E = 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclopentyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

auf ihre Wirkung auf die Thrombinzeit wie folgt untersucht:

Material: Plasma, aus humanem Citratblut.

Test-Thrombin (Rind), 30 U/ml, Behring Werke,

Marburg

Diethylbarbiturataacetat-Puffer, ORWH 60/61, Behring

Werke, Marburg

Biomatic B10 Koagulometer, Sarstedt

Durchführung:

Die Bestimmung der Thrombinzeit erfolgte mit einem Biomatic B10-Koagulometer der Firma Sarstedt.

Die Testsubstanz wurde in die vom Hersteller vorgeschriebenen Testgefäß mit 0,1 ml humanem Citrat-Plasma und 0,1 ml Diethylbarbiturat-Puffer (DBA-Puffer) gegeben. Der Ansatz wurde für eine Minute bei 37°C inkubiert. Durch Zugabe von 0,3 U Test-Thrombin in 0,1 ml DBA-Puffer wurde die Gerinnungsreak-

tion gestartet. Gerätebedingt erfolgt mit der Eingabe von Thrombin die Messung der Zeit bis zur Gerinnung des Ansatzes. Als Kontrolle dienten Ansätze bei denen 0,1 ml DBA-Puffer zugegeben wurden.

Gemäß der Definition wurde über eine Dosis-Wirkungskurve die effective Substanzkonzentration ermittelt, bei der die Thrombinzeit gegenüber der Kontrolle verdoppelt wurde.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

Substanz	Thrombinzeit (ED ₂₀₀ in µM)
A	1.10
B	0.24
C	0.15
D	0.13
E	0.05

Beispielsweise konnte an Ratten bei der Applikation der Verbindungen B und E bis zu einer Dosis von 10 mg/kg i.v. keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet werden. Diese Verbindungen sind demnach gut verträglich.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträglichen Salze zur Vorbeugung und Behandlung venöser und arterieller thrombotischer Erkrankungen, wie zum Beispiel der Behandlung von tiefen Beinvenen-Thrombosen, der Verhinderung von Reocclusionen nach Bypass-Operationen oder Angioplastie (PT(C)A), sowie der Occlusion bei peripheren arteriellen Erkrankungen wie Lungenembolie, der disseminierten intravaskulären Gerinnung, der Prophylaxe der Koronarthrombose, der Prophylaxe des Schlaganfalls und der Verhinderung der Occlusion von Shunts. Zusätzlich sind die erfundungsgemäßen Verbindungen zur antithrombotischen Unterstützung bei einer thrombolytischen Behandlung, wie zum Beispiel mit rt-PA oder Streptokinase, zur Verhinderung der Langzeitrestenose nach PT(C)A, zur Verhinderung der

Metastasierung und des Wachstums von koagulationsabhängigen Tumoren und von fibrinabhängigen, z.B. bei der Behandlung der pulmonaren Fibrosis, geeignet.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 0,1 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 10 mg/kg, und bei oraler Gabe 0,1 bis 50 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 30 mg/kg, jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fett-haltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Verwendete Abkürzungen:

HOBT: 1-Hydroxy-benzotriazol

TBTU: O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluorborat

Beispiel 1N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-benzamid-hydrochlorida. 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin

Eine Lösung von 6,2 g (0,055 Mol) Kalium-tert.butylat, 6,55 g (0,055 Mol) 4-Cyano-phenol und 7,2 g (0,05 Mol) 2-Amino-4-chlor-6-methyl-pyrimidin in 150 ml Dimethylformamid wird im Mikrowellenofen 2,5 Stunden auf 160°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan/Methanol extrahiert. Der Extrakt wird eingeengt, der kristalline Rückstand filtriert und mit Methanol und Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 9,1 g (80,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 221°C

C₁₂H₁₀N₄O (226,23)

Ber.: C 63,71 H 4,46 N 24,76

Gef.: 63,83 4,59 24,77

b. N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-benzamid

Zu einer Lösung von 2,3 g (0,01 Mol) 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin in 50 ml Pyridin wird eine Lösung von 1,28 ml (0,011 Mol) Benzoylchlorid in 10 ml Dichlormethan zugeropft. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das Pyridin anschließend abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wird mit Dichlormethan und 1N Salzsäure extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phasen über Natriumsulfat und Abdampfen des Solvens wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester = 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 2,6 g (78,8 % der Theorie),

- 27 -

Schmelzpunkt: 137°C

 $C_{12}H_{10}N_4O$ (226,23)

Ber.: 69,08 4,27 16,96

Gef.: 69,33 4,42 17,08

c. N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-benzamid-hydrochlorid

1,65 g (0,005 Mol) N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-benzamid werden bei 0°C in 100 ml einer mit Salzsäure gesättigten ethanolischen Lösung gelöst und über Nacht gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingeengt, mit absolutem Ethanol aufgerührt und das Lösungsmittel wieder abdestilliert. Der Rückstand wird in 100 ml Ethanol gelöst und mit 4,8 g (0,05 Mol) Ammoniumcarbonat bei Raumtemperatur versetzt. Man röhrt 20 Stunden, destilliert das Solvens ab und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 10:1). Der nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird mit Essigsäureethyl-ester aufgerührt und abfiltriert.

Ausbeute: 0,75 g (39,1% der Theorie),

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 278°C

 $C_{19}H_{17}N_5O_2$ (347,37)Massenspektrum: $M^+ = 347$ Beispiel 2

N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-cyclopentancarbonsäureamid-hydrochlorid

a. N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-cyclopentancarbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, Cyclopentancarbonsäurechlorid und Pyridin.

Ausbeute: 2,85 g (88,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 164°C

 $C_{18}H_{16}N_4O_2$ (322,36)

- 28 -

Ber.:	C	67,07	H	5,63	N	17,38
Gef.:		66,81		5,53		17,37

b. N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-cyclopentancarbonsäureamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-cyclopentancarbonsäureamid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,15 g (61,1 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 212°C

$C_{18}H_{21}N_5O_2$ (339,40)

Massenspektrum: $M^+ = 339$

Beispiel 3

N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-2-methylbenzamid-hydrochlorid-hydrat

a. N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-2-methylbenzamid

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, 2-Methyl-benzoylchlorid und Pyridin.

Ausbeute: 2,5 g (72,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 152°C

$C_{20}H_{16}N_4O_2$ (344,37)

Ber.:	C	69,76	H	4,68	N	16,27
-------	---	-------	---	------	---	-------

Gef.:		69,90		4,72		16,20
-------	--	-------	--	------	--	-------

b. N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-2-methylbenzamid-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-2-methylbenzamid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,7 g (81,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 253°C

$C_{20}H_{19}N_5O_2$ (361,40)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 362$

Beispiel 4

N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-phenylessigsäureamid-hydrochlorid-hydrat

a. N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-phenylessigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, Phenylessigsäurechlorid und Pyridin.

Ausbeute: 0,8 g (23,2 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 140°C

C₂₀H₁₆N₄O₂ (344,37)

Ber.: C 69,76 H 4,68 N 16,27

Gef.: 69,90 4,72 16,11

b. N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-phenylessigsäureamid-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-phenylessigsäureamid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,4 g (53,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 141°C

C₂₀H₁₉N₅O₂ (361,40)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 362

Beispiel 5

N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäureamid-hydrochlorid

a. N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, 2-Cyclohexancarbonsäurechlorid und Pyridin.

- 30 -

Ausbeute: 3 g (89 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 175°C

b. N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäureamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäureamid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,75 g (32,1 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 209°C

C₁₉H₂₃N₅O₂ (353,42)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 354

Beispiel 6

N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-diphenylesigsäureamid-hydrochlorid

a. N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-diphenyl-essigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, 2-Diphenylessigsäurechlorid und Pyridin.

Ausbeute: 2,2 g (52,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 198°C

b. N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-diphenyl-essigsäureamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-diphenylessigsäureamid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,4 g (61,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 258°C

C₂₆H₂₃N₅O₂ (437,50)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 438

- 31 -

Beispiel 7

N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-3-phenyl-5-methyl-isoxazol-4-carbonsäureamid-hydrochlorid

a. N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-3-phenyl-5-methyl-isoxazol-4-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, 3-Phenyl-5-methyl-isoxazol-4-carbonsäurechlorid und Pyridin.

Ausbeute: 1,2 g (29,2 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 160-162°C

b. N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-3-phenyl-5-methyl-isoxazol-4-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-cyclohexylamid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,6 g (44,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 204°C

C₂₃H₂₀N₆O₃ (428,45)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 429

Beispiel 8

N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid-hydrochlorid

a. N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, 2,6-Dimethoxybenzoylchlorid und Pyridin.

Ausbeute: 0,7 g (17,9 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 194°C

- 32 -

b. N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,05 g (78,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 265°C (Zersetzung)

C₂₁H₂₁N₅O₄ (407,43)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 408

Beispiel 9

N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-3-methylbutancarbonsäureamid-hydrochlorid

a. N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-3-methylbutancarbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, 3-Methyl-butancarbonsäurechlorid und Pyridin.

Ausbeute: 1,4 g (45 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 140°C

b. N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-3-methylbutancarbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-3-methyl-butancarbonsäureamid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,4 g (93,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 231°C

C₁₇H₂₁N₅O₂ (327,38)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 328

Beispiel 10

N-Ethoxycarbonylmethyl-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-cyclopentancarbonsäureamid-hydrochlorid

a. N-Ethoxycarbonylmethyl-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-cyclopentancarbonsäureamid

Eine Lösung von 0,45 g (0,004 Mol) Kalium-tert.butylat in 20 ml Dimethylformamid wird unter Stickstoff bei Raumtemperatur mit 1 g (0,00031 Mol) N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-cyclopentancarbonsäureamid versetzt und eine halbe Stunde gerührt. Anschließend werden 0,47 ml (0,004 Mol) Jodessigsäureethylester zugetropft. Nach Rühren über Nacht wird das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan und 1N Salzsäure extrahiert. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester = 2:1).

Ausbeute: 0,8 g (63,2 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 112°C

C₂₂H₂₄N₄O₄ (408,45)

Ber.: C 64,69 H 5,92 N 13,72

Gef.: 64,90 5,81 13,46

b. N-Ethoxycarbonylmethyl-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-cyclopentancarbonsäureamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus N-Ethoxycarbonylmethyl-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-cyclopentancarbonsäureamid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,57 g (56 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 148°C

C₂₂H₂₇N₅O₄ (425,49)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 426

Beispiel 11

1-(2-Chlorphenyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

a. 1-(2-Chlorphenyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Ein Gemisch von 2,3 g (0,01 Mol) 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, 50 ml wasserfreies Dioxan und 2,3 g (0,015 Mol) 2-Chlorphenylisocyanat wird drei Stunden in der Mikrowelle bei 170°C gerührt. Nachdem die Reaktionsmischung abgekühlt ist, werden die ausgefallenen Kristalle abfiltriert und mit Diethylether und Essigsäureethylester gewaschen.

Ausbeute: 1,35 g (35,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 232°C

a. 1-(2-Chlorphenyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-(2-Chlorphenyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,3 g (20,1 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 252-254°C

C₁₉H₁₇ClN₆O₂ (396,83)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 397/399

Beispiel 12

1-Cyclohexyl-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

a. 1-Cyclohexyl-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 11a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, Cyclohexylisocyanat und Dioxan.

Ausbeute: 2,9 g (82,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 206°C

b. 1-Cyclohexyl-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-Cyclohexyl-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,5 g (44,1 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 255°C (Zersetzung)

C₁₉H₂₄N₆O₂ (668,44)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 369

Beispiel 13

1-(2-Methoxyphenyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-dihydrat

a. 1-(2-Methoxyphenyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 11a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, 2-Methoxyphenylisocyanat und Dioxan.

Ausbeute: 2,3 g (79,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 215°C

b. 1-(2-Methoxyphenyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-dihydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-(2-Methoxyphenyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1 g (31,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 243°C (Zersetzung)

C₂₀H₂₀N₆O₃ (392,42)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 393

Beispiel 141-Isopropyl-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-harnstoff-hydrochlorid-hydrata. 1-Isopropyl-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Zu einer Suspension von 1,8 g (0,008 Mol) 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-4-ylamin in 100 ml Toluol werden 0,96 g (0,022 Mol) 55%iges Natriumhydrid gegeben und zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird 1 ml (0,01 Mol) Isopropylisocyanat in 20 ml Toluol zugetropft. Nach Abklingen der Reaktion wird eine Stunde zum Rückfluß erhitzt. Es wird 10%ige Zitronensäurelösung zugesetzt und der Niederschlag abfiltriert, in Dichlormethan aufgenommen und säulenchromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan/Aceton = 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 1,55 g (62 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 224°C

b 1-Isopropyl-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-Isopropyl-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,7 g (92,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 212°C

C₁₆H₂₀N₆O₂ (328,37)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 329

Beispiel 15

1-Ethyl-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

a. 1-Ethyl-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 14a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, Natriumhydrid, Ethylisocyanat und Toluol.

Ausbeute: 1,7 g (71,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 242°C

b. 1-Ethyl-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-harnstoff hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-Ethyl-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,6 g (68 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 220°C

C₁₅H₁₈N₆O₂ (314,34)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 315

Beispiel 16

1-(2,6-Dichlorphenyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-dihydrat

a. 1-(2,6-Dichlorphenyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 14a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, Natriumhydrid, 2,6-Dichlorphenylisocyanat und Toluol.

Ausbeute: 0,25 g (23 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 197-200°C

- 38 -

b. 1-(2,6-Dichlorphenyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff hydrochlorid-dihydrat

Hergestellt analog Beispiel 1 c aus 1-(2,6-Dichlorphenyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,13 g (50 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 108°C

C₁₉H₁₆Cl₂N₆O₂ (431,28)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 431/433/435

Beispiel 17

1-[(R)-1-Phenylethyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff dihydrochlorid-tetrahydrat

a. 1-[(R)-1-Phenylethyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 11 a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, (R)-1-Phenylethylisocyanat und Di-oxan.

Ausbeute: 0,6 g (52 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 154-155°C

b. 1-[(R)-1-Phenylethyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-tetrahydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-[(R)-1-Phenylethyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,2 g (32 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 146°C

C₂₁H₂₂N₆O₂ (390,44)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 391

Beispiel 18

1-(2-Methylpropyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

a. 2-Methylpropylisocyanat

Eine Lösung von 9 g (0,082 Mol) 2-Methylpropylaminhydrochlorid in 200 ml Dichlormethan und 26,6 ml Pyridin wird unter Stickstoffatmosphäre bei 0°C mit 58,4 ml (0,11 Mol) einer 20%igen Phosgenlösung in Toluol versetzt. Man röhrt zwei Stunden bei 0°C und extrahiert anschließend mit 0,5N Salzsäure und Wasser. Die wäßrigen Phasen werden mit Dichlormethan reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen eingeengt. Der Rückstand wird mit Diethylether versetzt, filtriert und das Filtrat eingeengt.

Ausbeute: 1,2 g (14,8 % der Theorie),

b. 1-(2-Methylpropyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 14a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, Natriumhydrid, 2-Methylpropylisocyanat und Toluol.

Ausbeute: 0,46 g (14,2 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 209°C

c. 1-(2-Methylpropyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-(2-Methylpropyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,35 g (82,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 258°C (Zersetzung)

C₁₇H₂₂N₆O₂ (342,40)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 343

Beispiel 19

1-(1-Methylcyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff hydrochlorid-hydrat

a. 1-Methylcyclohexancarbonsäureamid

10 g (0,07 Mol) 1-Methylcyclohexancarbonsäure werden mit 50 ml Thionylchlorid versetzt und drei Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wird abdestilliert, der ölige Rückstand in Toluol aufgenommen und eingeengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan gelöst und mit 19,2 g (0,2 Mol) Ammoniumcarbonat versetzt. Anschließend wird zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt, die anorganischen Salze abfiltriert, mit Dichlormethan gewaschen und das Filtrat eingeengt. Der Rückstand wird aus Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 1,8 g (15,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 67°C

b. 1-Methylcyclohexylisocyanat

Ein Gemisch von 4 g (0,031 Mol) 1-Methylcyclohexylamid in 80 ml Dichlormethan und 16,1 g (0,403 Mol) Natriumhydroxid in 25 ml Wasser wird nach Zugabe von 0,53 g (0,0016 Mol) Tetra-n-butylammoniumhydrogensulfat unter kräftigem Rühren bei 5°C tropfenweise mit 3,2 ml (0,062 Mol) Brom versetzt. Man röhrt eine Stunde unter Eiskühlung, trennt die organische Phase ab und extrahiert diese mit Eiswasser. Die organische Phase wird getrocknet und das Solvens entfernt.

Ausbeute: 3,6 g (83,5 % der Theorie),

c. 1-(1-Methylcyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 14a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, Natriumhydrid, 1-Methylcyclohexylisocyanat und Toluol.

Ausbeute: 1,2 g (41 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 222-224°C

- 41 -

d. 1-(1-Methylcyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-(1-Methylcyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,95 g (72,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 247°C (Zersetzung)

C₂₀H₂₆N₆O₂ (382,46)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 383

Beispiel 20

1-(1,1-Dimethylpropyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff hydrochlorid-dihydrat

a. 1,1-Dimethylpropylisocyanat

10,5 g (0,085 Mol) 1,1-Dimethylpropylaminhydrochlorid werden in 200 ml Dichlormethan und 28 ml (0,35 Mol) Pyridin gelöst und unter Stickstoff bei 0°C mit 60 ml (0,113 Mol) einer 20%igen Phosgenlösung in Toluol versetzt. Man röhrt zwei Stunden bei 0°C, wäscht die wäßrige Phase mit eiskalter 1N Salzsäure und reextrahiert die wäßrige Phase mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird destilliert.

Ausbeute: 33 g einer Lösung von 1,1-Dimethylpropylisocyanat in Toluol.

Siedepunkt: 25-28°C bei 15 mbar

b. 1-(1,1-Dimethylpropyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 14a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, Natriumhydrid, 1,1-Dimethylpropylisocyanat und Toluol.

Ausbeute: 2,35 g (84 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 203°C

C₁₈H₂₁N₅O₂ (339,39)

- 42 -

Ber.: C 63,70 H 6,24 N 20,63
Gef.: 63,62 6,26 20,63

c. 1-(1,1-Dimethylpropyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-dihydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-(1,1-Dimethylpropyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,95 g (63,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 223°C

C₁₈H₂₄N₆O₂ (356,43)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 357

Beispiel 21

1-(1-Ethylpropyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid

a. 1-Ethylpropylisocyanat

Hergestellt analog Beispiel 20a aus 1,1-Dimethylpropylaminhydrochlorid, Phosgen und Pyridin.

Ausbeute: 93,5 g einer Lösung von 1-Ethylpropylisocyanat in Toluol.

Siedepunkt: 28-32°C bei 15 mbar

b. 1-(1-Ethylpropyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 14 a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, Natriumhydrid, 1-Ethylpropylisocyanat und Toluol.

Ausbeute: 2,8 g (71,1 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 168°C

C₁₈H₂₁N₅O₂ (339,39)

Ber.: C 63,70 H 6,24 N 20,63

Gef.: 63,69 6,31 20,22

c. 1-(1-Ethylpropyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-(1-Ethylpropyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,35 g (68,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 225°C

C₁₈H₂₄N₆O₂ (356,43)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 357

Beispiel 22

1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-ethyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

a. 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-ethyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Eine Lösung von 1,8 g (0,008 Mol) 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-4-ylamin und 1,4 ml (0,01 Mol) 2-(R,S)-Isocyanato-propionsäureethylester in 50 ml Dimethylformamid wird fünf Stunden bei 120°C gerührt. Anschließend wird das Dimethylformamid abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester = 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 2 g (67,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 148°C

b. 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-ethyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-ethyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,55 g (65,1 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 215°C

C₁₈H₂₂N₆O₄ (386,41)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 387

Beispiel 23

1-[1-(R,S)-Carboxy-ethyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-dihydrat

a. 1-[1-(R,S)-Carboxy-ethyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff dihydrochlorid-dihydrat

Zu einer Lösung von 0,5 g (0,001 Mol) 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-ethyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat in 20 ml Dioxan werden 4 ml 1N Natronlauge zugegeben. Die Lösung wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 4 ml 1N Salzsäure zugetropft und die Lösung eingeeengt.

Ausbeute: 0,29 g (62,1 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 200-210°C

C₁₆H₁₈N₆O₄ (358,35)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 359

Beispiel 24

1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

a. 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 22a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, 2-(R, S)-Isocyanato-3-methylbuttersäureethylester und Dimethylformamid.

Ausbeute: 1,4 g (44 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 167°C

b. 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

- 45 -

Ausbeute: 1,1 g (71,1 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 205°C

C₂₀H₂₆N₆O₄ (414,46)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 415

Beispiel 25

1-[1-(R,S)-Carboxy-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-dihydrat

a. 1-[1-(R,S)-Carboxyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-dihydrat
Hergestellt analog Beispiel 23a aus 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat, Natronlauge und Dioxan.

Ausbeute: 0,2 g (45 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 170°C

C₁₈H₂₂N₆O₄ (386,41)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 387

Beispiel 26

1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-2-phenyl-ethyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

a. 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-2-phenyl-ethyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 14 a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, 2-(R, S)-Isocyanato-3-phenylpropionsäureethylester, Natriumhydrid und Dimethylformamid.

Ausbeute: 0,4 g (30 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 137-140°C

b. 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-2-phenyl-ethyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-2-phenyl-ethyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-

- 46 -

2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,22 g (52,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 125°C

C₂₄H₂₆N₆O₄ (462,51)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 463

Beispiel 27

1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-3-methyl-butyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

a. 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-3-methyl-butyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Eine Lösung von 1,13 g (0,005 Mol) 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-4-ylamin und 1 g (0,0052 Mol)

2-(R,S)-Isocyanato-4-methyl-pentansäureethylester in 25 ml

Dimethylformamid wird in der Stahlbombe drei Stunden auf 180°C erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester = 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 0,45 g (21,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Harz

b. 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-3-methyl-butyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-3-methyl-butyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,3 g (56,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: sintert ab 130°C

C₂₁H₂₈N₆O₄ (428,49)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 429

Beispiel 28

1-[1-(R)-Methoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-dihydrat

a. 1-[1-(R)-Methoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 18a aus (R)-Valinmethylester, Phosgenlösung, Pyridin und Toluol.

Ausbeute: 8,6 g (91,2 % der Theorie),

Siedepunkt: 78-85°C bei 15 mbar

b. 1-[1-(R)-Methoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 22a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, 2-(R)-Isocyanato-3-methylbuttersäuremethylester und Dimethylformamid.

Ausbeute: 6,4 g (66,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 135°C

c. 1-[1-(R)-Methoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-dihydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-[1-(R)-Methoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,67 g (74,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 215°C

C₁₉H₂₄N₆O₄ (400,44)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 401

Beispiel 29

1- [1- (R) -Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-2-methyl-propyl] -
3- [4- (4-amidino-phenoxy) -6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-
hydrochlorid

a. 1- [1- (R) -Carboxy-2-methyl-propyl] -3- [4- (4-cyano-phenoxy) -
6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Eine Lösung von 10 g (0,026 Mol) 1- [1- (R) -Methoxycarbonyl-
2-methyl-propyl] -3- [4- (4-cyano-phenoxy) -6-methyl-pyrimidin-
2-yl]harnstoff und 100 ml 0,5N Natronlauge in 100 ml Methanol
wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ansäuern
mit Zitronensäure wird mit Dichlormethan extrahiert. Die Rei-
nung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyc-
lohexan/Essigsäuerethylester = 1:1). Das erhaltene Rohprodukt
wird einer weiteren Chromatographie an Kieselgel (Dichlorme-
than/Methanol = 20:1) unterzogen.

Ausbeute: 3,6 g (37,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 232°C

b. 1- [1- (R) -Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-2-methyl-propyl] -
3- [4- (4-cyano-phenoxy) -6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Eine Lösung von 1 g (0,0027 Mol) 1- [1- (R) -Carboxy-2-methyl-
propyl] -3- [4- (4-cyano-phenoxy) -6-methyl-pyrimidin-2-yl]harn-
stoff in 30 ml Dimethylformamid und 30 ml Tetrahydrofuran wird
nacheinander mit 1 g (0,003 Mol) TBTU, 0,41 g (0,003 Mol)
HOBT, 0,38 g (0,003 Mol) Glycinmethylesterhydrochlorid und
3,1 ml (0,013 Mol) Ethyldiisopropylamin versetzt und 15 Stun-
den unter Stickstoff bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung
wird eingeeengt und der Rückstand mit 2N Natronlauge und Di-
chlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit 2N Salz-
säure extrahiert. Nach Entfernung des Solvens verbleibt ein
Öl.

Ausbeute: 0,5 g (40 % der Theorie).

- 49 -

c. 1-[1-(R)-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-[1-(R)-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,22 g (55,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 90°C

C₂₁H₂₇N₇O₅ (457,49)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 458

Beispiel 30

1-[1-(R)-Carboxymethylcarbamoyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

a. 1-[1-(R)-Carboxymethylcarbamoyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 29a aus 1-[1-(R)-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, Natronlauge und Methanol.

Ausbeute: 0,09 g (40,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 220°C

C₂₀H₂₅N₇O₅ (443,46)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 444

Beispiel 31

1-[1-(R)-Morpholinocarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid

a. 1-[1-(R)-Carboxy-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 29b aus TBTU, HOBT, N,N-Diisopropyl-ethylamin, Morpholin, Dimethylformamid und Tetrahydrofuran.

- 50 -

Ausbeute: 0,9 g (40 % der Theorie).

b. 1-[1-(R)-Morpholinocarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid
Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-[1-(R)-Morpholinocarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,15 g (20,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: sintert ab 60°C

C₂₂H₂₉N₇O₄ (455,52)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 456

Beispiel 32

1-[1-(S)-Methoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

a. 1-[1-(S)-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 22a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, 2-(S)-Isocyanato-3-methyl-buttersäuremethylester und Dimethylformamid.

Ausbeute: 2,4 g (62,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 135°C

b. 1-[1-(S)-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-[1-(S)-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1 g (64,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: sintert ab 110°C

C₁₉H₂₄N₆O₄ (400,44)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 401

Beispiel 31

1-(Pyrrolidinylcarbamoylmethyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-pentahydrat

a. 1-Ethoxycarbonylmethyl-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 11a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, Isocyanatoessigsäureethylester und Dioxan.

Ausbeute: 2,37 g (75,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 165-170°C

b. 1-Carboxymethyl-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 29a aus 1-Ethoxycarbonylmethyl-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, 1N Natronlauge und Ethanol.

Ausbeute: 2 g (68,9 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 220°C

c. 1-(Pyrrolidinylcarbamoylmethyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 29b aus 1-Carboxymethyl-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, Pyrrolidin, TBTU, HOBT, Triethylamin und Dimethylformamid.

Ausbeute: 0,2 g (29,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 224°C

d. 1-(Pyrrolidinylcarbamoylmethyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-pentahydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-(Pyrrolidinylcarbamoylmethyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolisches Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,17 g (53,2 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 105°C

$C_{19}H_{23}N_7O_3$ (397,44)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 398$

Beispiel 34

1-Dimethylcarbamoylmethyl-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-trihydrat

a. 1-Dimethylcarbamoylmethyl-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Eine Lösung von 0,8 g (0,0024 Mol) 1-Carboxymethyl-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff in 40 ml Tetrahydrofuran wird bei -20°C mit 0,4 ml (0,0029 Mol) Triethylamin und anschließend mit 0,25 ml (0,0026 Mol) Chlorameisensäure-ethylester in 6 ml Tetrahydrofuran versetzt. Nach 30 Minuten werden 0,39 g (0,004 Mol) Dimethylaminhydrochlorid zugegeben und drei Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wird langsam aufgetaut und zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser und gesättigter Natriumcarbonatlösung extrahiert. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 0,25g (29,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 180°C

b. 1-Dimethylcarbamoylmethyl-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-trihydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-Dimethylcarbamoyl-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,19 g (53,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 105°C

$C_{17}H_{21}N_7O_3$ (371,40)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 372$

Beispiel 35

1-Isopropylmethylcarbamoylmethyl-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-trihydrat

a. 1-Isopropylmethylcarbamoylmethyl-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 34 a aus 1-Carboxymethyl-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, Chlorameisensäureethylester, N-Methylisopropylamin und Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 0,11 g (15,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 174-179°C

b. 1-Isopropylmethylcarbamoylmethyl-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-trihydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-Isopropylmethylcarbamoyl-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,08 g (80,2 % der Theorie),

C₁₉H₂₅N₇O₃ (399,45)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 400

Beispiel 36

1-(1-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

a. 1-Isocyanato-cyclohexancarbonsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 18a aus 1-Amino-cyclohexancarbonsäureethylester-hydrochlorid, Phosgen, Pyridin und Dichlormethan.

Ausbeute: 22,5 g (81,5 % der Theorie),

Siedepunkt: 113-115°C bei 15 mbar

- 54 -

b 1-(1-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 22a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, 1-Isocyanato-cyclohexancarbonsäure-ethylester und Dimethylformamid.

Ausbeute: 2,65 g (62,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 188°C

c. 1-(1-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-(1-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,7 g (76,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 150°C

C₂₂H₂₈N₆O₄ (440,50)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 441

Beispiel 37

1-(1-Carboxycyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrat

a. 1-(1-Carboxycyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrat

Die Reaktionsmischung aus 0,47 g (0,001 Mol) 1-(1-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat und 3 ml (0,003 Mol) Lithiumhydroxid in 10 ml Ethanol wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 3N Salzsäure auf pH 6,9 eingestellt, der Niederschlag abfiltriert und mit Isopropanol und Essigsäureethylester gewaschen.

Ausbeute: 0,35 g (81 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 214°C

C₂₀H₂₄N₆O₄ (412,45)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 413

Beispiel 38

1-(1-Ethoxycarbonylcyclopentyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

a. 1-Isocyanato-cyclopentancarbonsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 18a aus 1-Amino-cyclopentancarbon-säureethylester-hydrochlorid, Phosgen, Pyridin und Dichlormethan.

Ausbeute: 28,7 g (82 % der Theorie),

Siedepunkt: 104-106°C bei 15 mbar

b. 1-(1-Ethoxycarbonylcyclopentyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 22a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, 1-Isocyanato-cyclopentancarbonsäure-ethylester und Dimethylformamid.

Ausbeute: 11,1 g (90,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 153-155°C

c. 1-(1-Ethoxycarbonylcyclopentyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-(1-Ethoxycarbonylcyclopentyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanci und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,65 g (73,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 90°C

C₂₁H₂₆N₆O₄ (426,47)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 427

Beispiel 39

1-(1-Carboxycyclopentyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrat

a. 1-(1-Carboxycyclopentyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 37a aus 1-(1-Ethoxycarbonylcyclopentyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat, Lithiumhydroxid und Ethanol.

Ausbeute: 0,3 g (72 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 237°C

C₁₉H₂₂N₆O₄ (398,42)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 399

Beispiel 40

1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

a. 1-(1-Carboxy-cyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 29a aus 1-(1-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, Natronlauge und Ethanol. Man erhält ein Gemisch mit 1-(1-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-3-[4-(ethoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff.

Ausbeute: 4,76 g (83.5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 184°C

b. 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl)-cyclohexyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 29b aus dem Gemisch von 1-(1-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff und 1-(1-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-3-[(4-ethoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yl)harnstoff, Glycinmethyl-

- 57 -

esterhydrochlorid, TBTU, HOBT, N-Diisopropyl-ethylamin und Dimethylformamid. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Essigsäuerethylester = 1:2). Ausbeute: 2,2 g (43% der Theorie),
Schmelzpunkt: Zersetzung ab 180°C

c. 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,8 g (74,3 % der Theorie),
Schmelzpunkt: schäumt ab 170°C
 $C_{23}H_{29}N_7O_5$ (483,53)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 484

Beispiel 41

1-(1-Carboxycyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid

a. 1-(1-Carboxymethylcarbamoylcyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 23a aus 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat, Natronlauge und Dioxan. Das Rohprodukt wird in einer Mischung aus 10 ml (Dichlormethan/Methanol = 4:1) und 0,3 ml 2N Salzsäure gelöst. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 4:1).

Ausbeute: 0,09 g (28 % der Theorie),
Schmelzpunkt: schäumt ab 130°C
 $C_{22}H_{27}N_7O_5$ (469,50)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 470

Beispiel 42

1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclopentyl)-3-[4-(4-amino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

a. 1-(1-Carboxy-cyclopentyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 29a aus 1-(1-Ethoxycarbonylcyclopentyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, Natronlauge und Ethanol.

Ausbeute: 2,4 g (63% der Theorie),

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 214°C

b. 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclopentyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 29b aus 1-(1-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, Glycinmethylesterhydrochlorid, TBTU, HOBT, N,N-Diisopropyl-ethylamin und Dimethylformamid.

Ausbeute: 1,6 g (58,9% der Theorie),

Schmelzpunkt: 140°C

c. 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclopentyl)-3-[4-(4-amino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclopentyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,2 g (74 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 160°C

C₂₂H₂₇N₇O₅ (469,50)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 470

Beispiel 431-Cyclohexyl-3-[4-(4-amidino-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorida. 2-Amino-4-(cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin

Zu einer Lösung von 13,5 g (0,12 Mol) Kalium-tert.butylat in 150 ml Dimethylformamid werden nacheinander 13,2 g (0,11 Mol) 4-Aminobenzonitril und 14,8 g (0,1 Mol) 2-Amino-4-chlor-6-methylpyrimidin gegeben. Die Reaktionslösung wird zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt und anschließend das Solvens im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit Eiswasser versetzt, mit Zitronensäure angesäuert und der Niederschlag abfiltriert. Der Niederschlag wird mit Wasser, Isopropanol und Essigsäureethylester gewaschen und aus Dioxan/Dimethylformamid umkristallisiert.

Ausbeute: 13,3 g (59 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 220°C

b. 1-Cyclohexyl-3-[4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 11a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin, Cyclohexylisocyanat und Dioxan.

Ausbeute: 1,2 g (51,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 218°C

c. 1-Cyclohexyl-3-[4-(4-amidino-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-Cyclohexyl-3-[4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,38 g (23 % der Theorie),

C₁₉H₂₅N₇O (667,45)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 368

Beispiel 44

1-Benzyl-3-[4-(4-amidino-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid

a. 1-Benzyl-3-[4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 11a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxo)-6-methyl-pyrimidin, Benzylisocyanat und Dioxan.

Ausbeute: 0,32 g (15 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 207°C

b. 1-Benzyl-3-[4-(4-amidino-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-Benzyl-3-[4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,12 g (44,1 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 261°C (Zersetzung)

C₂₀H₂₁N₇O (375,43)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 376

Beispiel 45

1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid

a. 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 22a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin, 2-(R,S)-Isocyanato-3-methylbuttersäureethylester und Dimethylformamid.

Ausbeute: 0,96 g (39 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 248°C

- 61 -

b. 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid
Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,36 g (67 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 268°C

C₂₀H₂₇N₇O₃ (413,48)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 414

Beispiel 46

1-[1-(R)-Methoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid

a. 1-[1-(R)-Methoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 22a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin, 2-(R)-Isocyanato-3-methylbuttersäuremethylester und Dimethylformamid.

Ausbeute: 0,4 g (18,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 188°C

b. 1-[1-(R)-Methoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-[1-(R)-Methoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,11 g (20 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 148°C

C₁₉H₂₅N₇O₃ (399,45)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 400

Beispiel 47

1-(1,1-Dimethylpropyl)-3-[4-(4-amidino-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-hydrat

a. 1-(1,1-Dimethylpropyl)-3-[4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 22a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin, 1,1-Dimethylpropylisocyanat und Dimethylformamid.

Ausbeute: 0,92 g (34 % der Theorie).

b. 1-(1,1-Dimethylpropyl)-3-[4-(4-amidino-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-(1,1-Dimethylpropyl)-3-[4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,12 g (13,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 248°C

C₁₈H₂₅N₇O (355,44)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 356

Beispiel 48

1-(1-Ethylpropyl)-3-[4-(4-amidino-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid

a. 1-(1-Ethylpropyl)-3-[4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 22a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin, 1-Ethylpropylisocyanat und Dimethylformamid.

Ausbeute: 0,42 g (28,2 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 203-204°C

- 63 -

b. 1-(1-Ethylpropyl)-3-[4-(4-amidino-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-(1-Ethylpropyl)-3-[4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,28 g (27,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 277°C

C₁₈H₂₅N₇O (355,44)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 356

Beispiel 49

1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid

a. 1-(1-Etoxycarbonyl-cyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 22a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin, 1-Isocyanato-cyclohexancarbonsäure-ethylester und Dimethylformamid.

Ausbeute: 1,8 g (19,2 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 198°C

b. 1-(1-Carboxy-cyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 37a aus 1-(1-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-harnstoff, 1N Lithiumhydroxidlösung und Methanol.

Ausbeute: 1,6 g (74,5 % Theorie).

c. 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 29b aus 1-(1-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-harnstoff, Glycinmethylesterhydrochlorid, TBTU, HOBT, N,N-Di-isopropyl-ethylamin und Dimethylformamid.

- 64 -

Ausbeute: 1,1 g (58,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 148°C

d. 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclohexyl]-3-[4-(4-amidino-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclohexyl]-3-[4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,08 g (5,2 % der Theorie),

C₂₃H₃₀N₈O₄ (482,54)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 483

Beispiel 50

1-(1-Ethoxycarbonylcyclohexyl]-3-[4-(4-amidino-N-methyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-trihydrochlorid-dihydrat

a. 2-Amino-4-(4-cyano-N-methyl-anilino)-6-methyl-pyrimidin

Eine Lösung von 1,45 g (0,011 Mol) 4-(N-Methylamino)-benzonitril und 1,45 g (0,01 Mol) 2-Amino-4-chlor-6-methylpyrimidin in 20 ml Wasser, 10 ml Aceton und 0,3 ml konzentrierter Salzsäure gelöst und 5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand in Wasser suspendiert und mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung neutralisiert. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser und Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 2,2 g (92 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 215°C

b. 1-(1-Ethoxycarbonylcyclohexyl]-3-[4-(4-cyano-N-methyl-anilino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 22a aus 2-Amino-4-(4-cyano-N-methyl-anilino)-6-methyl-pyrimidin, 1-Isocyanato-cyclohexancarbonsäureethylester und Dimethylformamid.

Ausbeute: 5,45 g (83 % der Theorie),

- 65 -

Schmelzpunkt: 194°C

C₂₃H₂₈N₆O₃ (436,52)

Ber.: C 63,28 H 6,46 N 19,25

Gef.: 63,16 6,49 19,29

c. 1-(1-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenyl-N-methyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-trihydrochlorid-dihydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-(1-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-N-methyl-anilino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,4 g (99 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 223°C

C₂₃H₃₁N₇O₃ (453,54)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 454

Beispiel 51

1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenyl-N-methyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-trihydrochlorid-dihydrat

a. 1-(1-Carboxy-cyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenyl-N-methyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 37a aus 1-(1-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenyl-N-methyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, 1 N Lithiumhydroxidlösung und Methanol.

Ausbeute: 2,9 g (71 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 237°C

b. 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenyl-N-methyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 29b aus 1-(1-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenyl-N-methyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff Glycinmethylesterhydrochlorid, TBTU, HOBT, N,N-Diisopropyl-ethylamin und Dimethylformamid.

- 66 -

Ausbeute: 2,8 g (75% der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 130°C

c. 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclohexyl)-
3-[4-(4-amidino-phenyl-N-methyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-
2-yl]harnstoff-trihydrochlorid-dihydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenyl-N-methyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,85 g (64,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 185°C

C₂₄H₃₂N₈O₄ (496,57)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 497

Beispiel 52

1-(1-Carboxycyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenyl-N-methyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

a. 1-(1-Carboxymethylcarbamoylcyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenyl-N-methyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff
Hergestellt analog Beispiel 37a aus 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenyl-N-methyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-trihydrochlorid-dihydrat, 1N Lithiumhydroxidlösung und Dioxan.

Ausbeute: 0,22 g (28,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 233°C

C₂₃H₃₀N₈O₄ (482,54)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 483

Beispiel 53

1-(1-Ethoxycarbonylcyclopentyl)-3-[4-(4-amidino-phenyl-N-methyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-hydrat

a. 1-(1-Ethoxycarbonylcyclopentyl)-3-[4-(4-cyano-phenyl-N-methyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 22a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenyl-N-methyl-amino)-6-methyl-pyrimidin, 1-Isocyanato-cyclopentan-carbonsäureethylester und Dimethylformamid.

Ausbeute: 13,8 g (81,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 204°C

b. 1-(1-Ethoxycarbonylcyclopentyl)-3-[4-(4-amidino-phenyl-N-methyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-(1-Ethoxycarbonylcyclopentyl)-3-[4-(4-cyano-phenyl-N-methyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 2 g (94,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 228°C

C₂₂H₂₉N₇O₃ (439,52)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 440

Beispiel 54

4-[2-(Cyclohexylmethylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-benzamidin-hydrochlorid-hydrat

a. 6-Methyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1-H-pyrimidin-4-on

Eine Lösung von 23 g (1 Mol) Natrium in einem Liter absolutem Ethanol wird bei Raumtemperatur mit 128 ml (1 Mol) Acetessigester und 76,8 g (1 Mol) Thioharnstoff versetzt. Das Gemisch wird 5 Stunden zum Rückfluß erhitzt und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Ethanol abdestilliert.

- 68 -

liert, der Rückstand mit 500 ml Eiwasser versetzt und mit 100 ml konzentrierter Salzsäure angesäuert. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser, Isopropanol und Diethylether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 121 g (85 % der Theorie),

Schmelzpunkt: >300°C

b. 4-Hydroxy-6-methyl-2-methylsulfanyl-pyrimidin

Zu einer Lösung von 11,5 g (0,1 Mol) Kalium-tert.butylat in 100 ml Dimethylformamid werden bei Raumtemperatur 14,2 g (0,1 Mol) 6-Methyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1-H-pyrimidin-4-on gegeben. Nach 30 Minuten werden 6,6 ml (0,105 Mol) Methyljodid zugetropft und die Lösung 15 Stunden gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit Eiwasser verdünnt und mit 10%iger Zitronensäurelösung angesäuert. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 12,2 g (78,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 227°C

C₆H₈N₂OS (156,22)

Ber.: C 46,13 H 5,20 N 17,94 O 10,24 S 20,53

Gef.: 46,20 5,14 17,90 10,41 20,35

c. 4-Hydroxy-6-methyl-2-cyclohexylmethylamino-pyrimidin

Das Gemisch von 7,8 g (0,05 Mol) 4-Hydroxy-6-methyl-2-methylsulfanyl-pyrimidin und 7,3 ml (0,055 Mol) Cyclohexylmethylamin wird zwei Stunden unter Stickstoff bei 150°C gerührt. Nach Beendigung der Entwicklung von Methylmercaptan wird der klare harzige Rückstand mit Essigsäureethylester verrieben. Die dabei erhaltenen farblosen Kristalle werden abfiltriert und mit Essigsäureethylester und Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 8 g (72,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 140°C

d. 2-Cyclohexylmethylamino-4-chlor-6-methyl-pyrimidin

Das Gemisch von 5,5 g (0,025 Mol) 4-Hydroxy-6-methyl-2-cyclohexylmethylamino-pyrimidin, 20 ml Phosphoroxychlorid und 3 ml Triethylamin wird drei Stunden bei 80°C gerührt. Die klare Re-

- 69 -

aktionslösung wird auf Eiswasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Dichlormethan = 1:3). Das erhaltene Produkt wird aus Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 4,1 g (68,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 88°C

C₁₂H₁₈ClN₃ (239,75)

Ber.: C 60,12 H 7,57 N 17,53 O

Gef.: 60,19 7,59 17,35 9,17

e. 4-[2-(Cyclohexylmethyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-
benzonitril

Zu einer Lösung von 3 g (0,0265 Mol) Kalium-tert.butylat in 40 ml Dimethylformamid werden 3,15 g (0,0265 Mol) 4-Hydroxybenzonitril und 5,5 g (0,024 Mol) 2-Cyclohexylmethylamino-4-chlor-6-methyl-pyrimidin gegeben. Die klare Lösung wird zwei Stunden im Mikrowellenofen auf 160°C erhitzt und nach dem Abkühlen mit Eiswasser verdünnt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäure-ethylester = 3:1).

Ausbeute: 5,7 g (73,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 146°C

f. 4-[2-(Cyclohexylmethyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-
benzamidin-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-[2-(Cyclohexylmethyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-benzonitril, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,2 g (57,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 217°C

C₁₉H₂₅N₅O (339,44)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 340

Beispiel 55

4-(2-Cyclohexylamino-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamidin-hydrochlorid-hydrat

a. 4-Hydroxy-6-methyl-2-cyclohexylamino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 54c aus 4-Hydroxy-6-methyl-2-methylsulfanyl-pyrimidin und Cyclohexylamin.

Ausbeute: 5,2 g (93,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 102°C

b. 2-Cyclohexylamino-4-chlor-6-methyl-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 54d aus 4-Hydroxy-6-methyl-2-cyclohexylamino-pyrimidin, Phosphoroxychlorid und Triethylamin.

Ausbeute: 4,7 g (86,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Harz

c. 4-(2-Cyclohexylamino-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 54e aus 2-Cyclohexylamino-4-chlor-6-methyl-pyrimidin, 4-Hydroxybenzonitril, Kalium-tert.butylat und Dimethylformamid.

Ausbeute: 0,9 g (33 % der Theorie).

d. 4-(2-Cyclohexylamino-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamidin-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-(2-Cyclohexylamino-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzonitril, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,25 g (26,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 198°C

C₁₈H₂₃N₅O (325,41)

Massenspektrum: M⁺ = 325

Beispiel 56

4-[2-(2,3-Dimethyl-cyclohexylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-benzamidin-dihydrochlorid-hydrat

a. 4-Hydroxy-6-methyl-2-(2,3-dimethyl-cyclohexylamino)-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 54c aus 4-Hydroxy-6-methyl-2-methylsulfanyl-pyrimidin und 2,3-Dimethyl-cyclohexylamin bei 180°C.

Ausbeute: 5,4 g (99 % der Theorie).

b. 2-(2,3-Dimethylcyclohexylamino)-4-chlor-6-methyl-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 54d aus 4-Hydroxy-6-methyl-2-(2,3-dimethyl-cyclohexylamino)-pyrimidin, Phosphoroxychlorid und Triethylamin.

Ausbeute: 4 g (74 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Harz

c. 4-[2-(2,3-Dimethyl-cyclohexylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 54 e aus 2-(2,3-Dimethyl-cyclohexylamino)-4-chlor-6-methyl-pyrimidin, 4-Hydroxybenzonitril, Kalium-tert.butylat und Dimethylformamid.

Ausbeute: 1,7 g (64 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 112-117°C

d. 4-[2-(2,3-Dimethyl-cyclohexylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-benzamidin-dihydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-[2-(2,3-Dimethyl-cyclohexylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-benzonitril, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,65 g (50 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 170°C

C₂₀H₂₇N₅O (353,47)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 354

Beispiel 57

4-[2-(4-Methyl-cyclohexylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-hydroxy-6-methyl-2-(4-methyl-cyclohexylamino)-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 54c aus 4-Hydroxy-6-methyl-2-methylsulfanyl-pyrimidin und 4-Methyl-cyclohexylamin bei 180°C.

Ausbeute: 3,4 g (68,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 95-96°C

b. 2-(4-Methyl-cyclohexylamino)-4-chlor-6-methylpyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 54d aus 4-Hydroxy-6-methyl-2-(4-methyl-cyclohexylamino)-pyrimidin, Phosphoroxychlorid und Triethylamin.

Ausbeute: 1,9 g (52 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Harz

c. 4-[2-(4-Methyl-cyclohexylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yl-oxy]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 54e aus 2-(4-Methyl-cyclohexylamino)-4-chlor-6-methyl-pyrimidin, 4-Hydroxybenzonitril, Kalium-tert.butylat und Dimethylformamid.

Ausbeute: 1,7 g (66,1 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 130-136°C

d. 4-[2-(4-Methyl-cyclohexylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yl-oxy]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-[2-(4-Methyl-cyclohexylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-benzonitril, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,6 g (47,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 225-230°C

C₁₉H₂₅N₅O (339,44)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 340

Beispiel 58

4-[2-(3-Methyl-cyclohexylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-benzamidin-hydrochlorid-hydrat

a. 4-Hydroxy-6-methyl-2-(3-methyl-cyclohexylamino)-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 54c aus 4-Hydroxy-6-methyl-2-methylsulfanyl-pyrimidin und 3-Methyl-cyclohexylamin bei 180°C.

Ausbeute: 5,5 g (97 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 60°C

b. 2-(3-Methylcyclohexylamino)-4-chlor-6-methyl-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 54d aus 4-Hydroxy-6-methyl-2-(3-methyl-cyclohexylamino)-pyrimidin, Phosphoroxychlorid und Triethylamin.

Ausbeute: 4,1 g (70,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Harz

c. 4-[2-(3-Methyl-cyclohexylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yl-oxy]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 54e aus 2-(3-Methyl-cyclohexylamino)-4-chlor-6-methyl-pyrimidin, 4-Hydroxybenzonitril, Kalium-tert.butylat und Dimethylformamid.

Ausbeute: 3 g (62,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 106°C

d. 4-[2-(3-Methyl-cyclohexylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yl-oxy]-benzamidin-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-[2-(3-Methyl-cyclohexylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-benzonitril, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1 g (62,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 223-225°C

C₁₉H₂₅N₅O (339,44)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 340

Beispiel 59

4-[2-(N-Ethyl-cyclohexylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-benzamidin-hydrochlorid

a. 2-Methylsulfanyl-4-chlor-6-methyl-pyrimidin

Eine Lösung von 3,12 g (0,02 Mol) 4-Hydroxy-6-methyl-2-methylsulfanyl-pyrimidin, 30 ml Phosphoroxychlorid und 3 ml Triethylamin wird 1,5 Stunden bei 100°C gerührt. Anschließend wird das Phosphoroxychlorid abdestilliert und der Rückstand auf Eiswasser gegossen. Die wässrige Phase wird mit Ammoniak neutralisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und über Aktivkohle filtriert.

Ausbeute: 3,2 g (91,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 60°C

C₆H₇ClN₂S (174,68)

Ber.: C 41,26 H 4,04 N 16,04 S 18,36 Cl 20,30

Gef.: 41,23 4,04 15,81 18,21 20,22

b. 4-(2-Methylsulfanyl-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 54e aus 2-Methylsulfanyl-4-chlor-6-methyl-pyrimidin, 4-Hydroxybenzonitril, Kalium-tert.butylat und Dimethylformamid.

Ausbeute: 3,65 g (83,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 125°C

c. 4-[2-(N-Ethyl-cyclohexylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-benzonitril

Zu einer Lösung von 0,9 g (0,0035 Mol) 4-(2-Methylsulfanyl-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzonitril in 50 ml Chloroform werden 6,3 ml (0,01 Mol) 12%ige Natriumhypochloritlösung zugeropft und zwei Stunden bei 0°C gerührt. Anschließend werden 3 ml Essigsäure zugetropft und eine Stunde bei 0°C gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und mit Wasser und Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der kristalline Rückstand wird mit 10 ml N-Ethyl-cyclohexylamin eine

- 75 -

Stunde zum Rückfluß erhitzt. Das überschüssige N-Ethyl-cyclohexylamin wird abdestilliert und der Rückstand in Dichlormethan gelöst. Die organische Phase wird mit 10%iger Zitronensäurelösung gewaschen. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäuerethylester = 6:1). Das Produkt wird aus Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 0,4 g (34 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 88°C

C₂₀H₂₄N₄O (336,4)

Ber.: C 71,40 H 7,19 N 16,65 O 4,76

Gef.: 71,31 7,19 16,52 4,98

d. 4-[2-(N-Ethyl-cyclohexylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-[2-(N-Ethyl-cyclohexylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-benzonitril, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,3 g (43,2 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 245°C

C₂₀H₂₇N₅O (353,47)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 354

Beispiel 60

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff 75,0 mg

Mannitol 50,0 mg

Wasser für Injektionszwecke ad 10,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 61Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	35,0 mg
Mannitol	100,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 2,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 62Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	215,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugesetzt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel 63Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Milchzucker	136,0 mg
(3) Maisstärke	80,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	600,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugesetzt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel 64Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	160,0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Beispiel 65Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	30,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	430,0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

Beispiel 66Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:

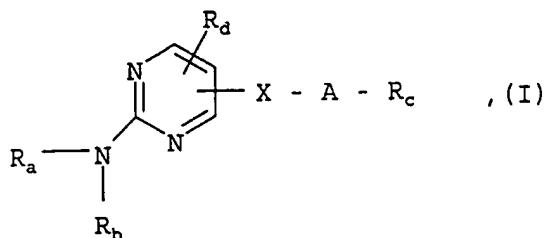
Wirkstoff	100,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460,0 mg
Polyethylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
	2 000,0 mg

Herstellung:

Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitanmonostearat geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Patentansprüche

1. Pyrimidine der allgemeinen Formel



in der

R_a ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy carbonylgruppe substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe,

R_b eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder $C_{5\text{-}}$ -Cycloalkylgruppe substituierte $C_{1\text{-}}$ -Alkylgruppe, eine $C_{4\text{-}}$ -Alkylgruppe oder eine $C_{5\text{-}}$ -Cycloalkylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Cycloalkylgruppen durch 1 oder 2 $C_{1\text{-}}$ -Alkylgruppen, durch eine Carboxy-, $C_{1\text{-}}$ -Alkoxy carbonyl-, Carboxy- $C_{1\text{-}}$ -alkylaminocarbonyl- oder $C_{1\text{-}}$ -Alkoxy carbonyl- $C_{1\text{-}}$ -alkylaminocarbonylgruppe und die vorstehend erwähnte Phenylgruppe durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Trifluormethyl-, $C_{1\text{-}}$ -Alkyl- oder $C_{1\text{-}}$ -Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten jeweils gleich oder verschieden sein können,

eine durch eine C₁₋₆-Alkyl- oder C₅₋₇-Cycloalkylgruppe substituierte Carbonylgruppe, eine durch 1 oder 2 Phenylgruppen substituierte C₂₋₄-Alkanoylgruppe, eine durch eine Phenyl-, Thienyl-, Oxazol-, Thiazol-, Imidazol-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe substituierte Carbonylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten heteroaromatischen Gruppen jeweils durch C₁₋₃-Alkyl- oder Phenylgruppen und die vorstehend erwähnte Phenylgruppe durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen mono-

- 80 -

oder disubstituiert und die Substituenten jeweils gleich oder verschieden sein können,

eine C₁₋₆-Alkylaminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder C₅₋₇-Cycloalkylaminocarbonylgruppe, in denen jeweils die Alkyl-, Cycloalkyl- und Cycloalkenylteile durch R₂ substituiert sind und zusätzlich die vorstehend erwähnten Alkyl- und Cycloalkylteile durch 1 oder 2 C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein können, oder eine Phenylaminocarbonylgruppe, die im Phenylteil durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten jeweils gleich oder verschieden sein können, in denen

R₂ ein Wasserstoffatom,

eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, N-(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, C₄₋₆-Cycloalkyleniminocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Piperazinocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinocarbonylgruppe darstellt, wobei zusätzlich in den vorstehend erwähnten Gruppen jeweils der Alkylteil durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein kann,

R_c eine Cyano-, Amino-, (2-Amino-1H-imidazol-4-yl)- oder eine R₁NH-C(=NH)-Gruppe, in der

R₁ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder einen in vivo abspaltbaren Rest darstellt,

R_d ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

A eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Phenylengruppe, eine C₃₋₇-Cyc-

loalkylengruppe oder eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Thienylen-, Oxa-zolylen-, Thiazolylen-, Imidazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe und

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Methylen- oder -NH-Gruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

2. Pyrimidinderivate der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1, in der

R_a bis R_d und A wie im Anspruch 1 erwähnt definiert sind und

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte -NH-Gruppe bedeutet,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

3. Pyrimidinderivate der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1, in der

R_a ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe,

R_b eine C₁₋₅-Alkylgruppe, eine durch eine Phenyl- oder Cyclohexylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe, eine Cyclohexyl-, Methylcyclohexyl- oder Dimethylcyclohexylgruppe,

eine durch eine C₁₋₄-Alkyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe substituierte Carbonylgruppe, eine durch 1 oder 2 Phenylgruppen substituierte Acetylgruppe, eine durch eine Phenyl- oder Oxazolgruppe substituierte Carbonylgruppe, wobei die vorstehend erwähnte heteroaromatische Gruppe durch Methyl- oder Phenylgruppen und die vorstehend erwähnte Phenylgruppe durch

- 82 -

C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten jeweils gleich oder verschieden sein können,

eine C_{1-5} -Alkylaminocarbonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl-, Cyclopentylaminocarbonyl-, Cyclohexylaminocarbonyl- oder Methylcyclohexylaminocarbonylgruppe, in denen jeweils die Alkyl- und Cycloalkylteile durch R_2 substituiert sind, oder eine Phenylaminocarbonylgruppe, die im Phenylteil durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten jeweils gleich oder verschieden sein können, in denen

R_2 ein Wasserstoffatom,

eine Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonylgruppe,

eine C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-3} -Alkyl)-amino-, N-(Phenyl- C_{1-3} -alkyl)-N-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl-, C_{4-6} -Cycloalkyleniminocarbonyll-, Morpholinocarbonyl-, Piperazinocarbonyl- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-piperazinocarbonylgruppe darstellt, wobei zusätzlich in den vorstehend erwähnten Gruppen jeweils der Alkylteil durch eine Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein kann,

R_c eine Cyano- oder eine $R_1NH-C(=NH)_2$ -Gruppe, in der

R_1 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine C_{1-3} -Alkylgruppe darstellt,

R_d eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

A eine eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituierte Phenylengruppe und

- 83 -

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte -NH-Gruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

4. Pyrimidinderivate der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1, in der

R_a ein Wasserstoffatom,

R_b eine C₁₋₅-Alkylaminocarbonyl-, Cyclopentylaminocarbonyl-, Cyclohexylaminocarbonyl- oder Methylcyclohexylaminocarbonylgruppe, in denen jeweils die Alkyl- und Cycloalkylteile durch R₂ substituiert sind, in denen

R₂ ein Wasserstoffatom,

eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, N-(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, C₄₋₆-Cycloalkyleniminocarbonyll-, Morpholinocarbonyl-, Piperazinocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinocarbonylgruppe darstellt, wobei zusätzlich in den vorstehend erwähnten Gruppen jeweils der Alkylteil durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe substituiert sein kann,

R_c eine Cyano- oder eine R₁NH-C(=NH)-Gruppe, in der

R₁ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellt,

R_d eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

A eine eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Phenylengruppe und

X ein Sauerstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte -NH-Gruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

5. Folgende Pyrimidinderivate der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1:

(a) N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-cyclopentancarbonsäureamid,

(b) 1-Cyclohexyl-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff,

(c) 1-(1,1-Dimethylpropyl)-3-[4-(4-amidino-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff,

(d) 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff,

(e) 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclopentyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff und

(f) 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

sowie deren Stereoisomere und deren Salze.

6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, in denen R_b eine der in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Amidinogruppen darstellt.

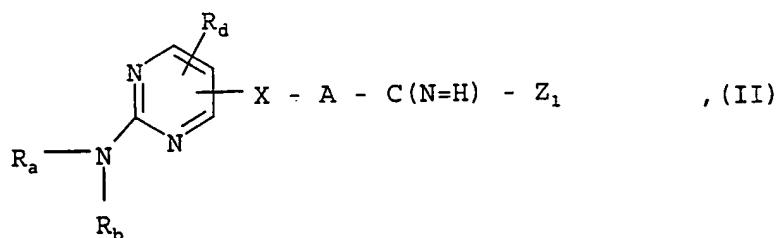
7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, in denen R_b eine der in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Amidinogruppen darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, in denen R_b eine der in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Amidinogruppen darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 6 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer die Thrombinzeit verlängernder Wirkung, einer thrombinhemmender Wirkung und einer Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen.

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, in denen R_b eine der in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Amidinogruppen darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

a. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine R_iNH-C(=NH)-Gruppe darstellt, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, X, R_a, R_b und R_d wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und

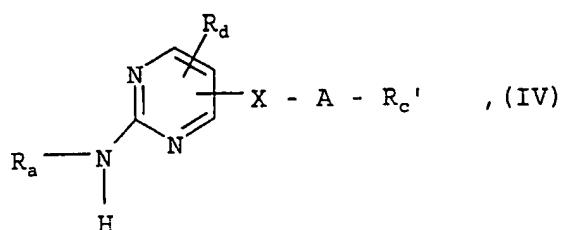
Z₁ eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe darstellt, mit einem Amin darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R_1 wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert ist, oder dessen Salzen umgesetzt wird oder

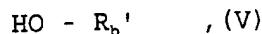
b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine der für R_b in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Acylgruppen darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A , X und R_a wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und

R_c' eine Cyanogruppe oder eine der für R_c in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Amidinogruppen, die durch einen Schutzrest geschützt sind, bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

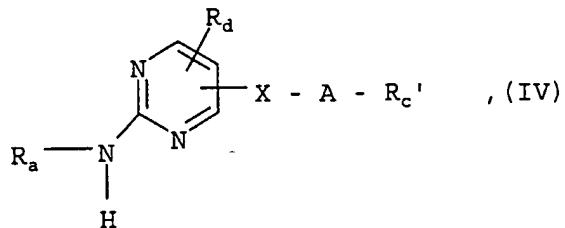


in der

R_b' eine der für R_b in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Acylgruppen darstellt, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten umgesetzt und von einer so erhaltenen Verbindung erforderlichfalls anschließend ein verwandelter Schutzrest abgespalten wird oder

c. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine der für R_b in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Aminocarbonylgruppen darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

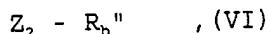
- 87 -



in der

A, X und R_a wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und

R_{c'} eine Cyanogruppe oder eine der für R_c in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Amidinogruppen, die durch einen Schutzrest geschützt sind, bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

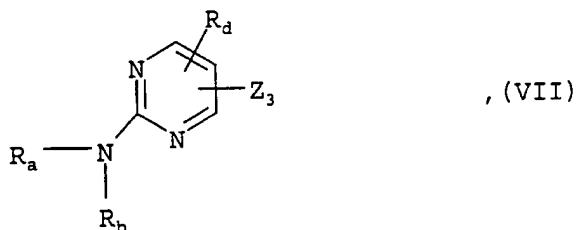


in der

R_b" eine der für R_b in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Amino-carbonylgruppen und

Z₂ eine Austrittsgruppe oder Z₂ zusammen mit einem Wasserstoffatom der benachbarten -CONH-Gruppe eine weitere Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung bedeuten, umgesetzt und von einer so erhaltenen Verbindung erforderlichemfalls anschließend ein verwandelter Schutzrest abgespalten wird oder

d. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte -NH-Gruppe und R_c eine Cyanogruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

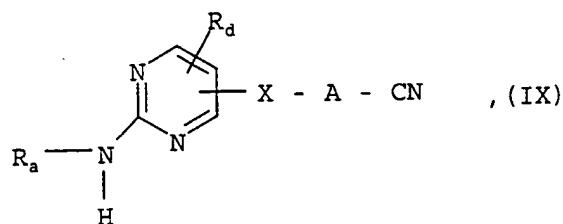
R_a , R_b und R_d wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und Z_3 eine Austrittsgruppe bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert ist und X' ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte -NH-Gruppe bedeutet, umgesetzt wird oder

e. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b einen der für R_b in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten gegebenenfalls substituierten Alkyl- und Cycloalkylreste darstellt und R_c eine Cyanogruppe bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A , X , R_a und R_d wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

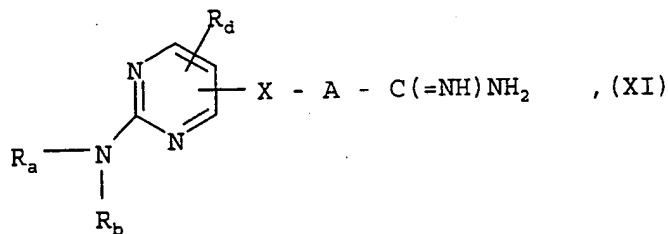
R_b'' einen der für R_b in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten gegebenenfalls substituierten Alkyl- und Cycloalkylreste darstellt und

Z_4 eine Austrittsgruppe bedeutet, umgesetzt wird oder

f. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_1 einen der bei der Definition des Restes R_1 in den

- 89 -

Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Acylreste oder in vivo abspaltbaren Reste darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, X, R_a, R_b und R_d wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



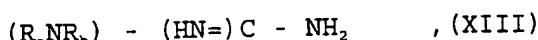
in der

R₆ einer der bei der Definition des Restes R₁ in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Acylreste oder in vivo abspaltbaren Reste und

Z₅ eine nukleofuge Austrittsgruppe bedeuten, umgesetzt wird

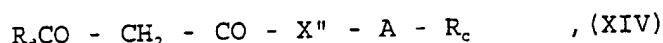
oder

g. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_d in 4-Stellung steht und X eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Methylengruppe darstellt; ein Guanidin der allgemeinen Formel



in der

R_a und R_b wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, mit einem 1,3-Diketon der allgemeinen Formel



in der

- 90 -

A, R_c und R_d wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und

X" eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Methylengruppe bedeutet, umgesetzt wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxycarbonylgruppe enthält, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine der in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Alkoxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppen enthält, übergeführt wird oder

von einer so erhaltenen Verbindung ein während den vorstehend erwähnten Umsetzungen gegebenenfalls verwandelter Schutzrest abgespalten wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere in ihre physiologisch verträglichen Salze, übergeführt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte...inal Application No
PCT/EP 99/08389

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D239/48 C07D239/46 C07D403/12 A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 90 12790 A (I.C.I.) 1 November 1990 (1990-11-01) page 1 -page 15; claims 1,15; figure III; examples 20-100	1,7-9
A	GB 1 229 413 A (I.C.I.) 21 April 1971 (1971-04-21) claims; example 1	1

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the International filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the International search report

22 February 2000

02/03/2000

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/08389

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 9012790	A	01-11-1990	AT 112561 T AU 635260 B AU 5435490 A CA 2014457 A CN 1047080 A,B DD 297406 A DE 69013112 D DE 69013112 T DK 422178 T EP 0422178 A ES 2064727 T FI 95377 B GB 2230527 A,B GR 90100304 A,B HR 930793 A HU 56080 A,B IE 63502 B IL 94062 A JP 2528218 B JP 3505741 T MW 9090 A NO 177054 B NZ 233292 A PL 165502 B PL 165917 B PT 93823 A,B SI 9010799 A US 5223505 A YU 79990 A ZA 9002753 A		15-10-1994 18-03-1993 16-11-1990 21-10-1990 21-11-1990 09-01-1992 10-11-1994 26-01-1995 19-12-1994 17-04-1991 01-02-1995 13-10-1995 24-10-1990 27-09-1991 31-08-1996 29-07-1991 03-05-1995 27-11-1995 28-08-1996 12-12-1991 13-11-1991 03-04-1995 26-05-1992 30-12-1994 31-03-1995 20-11-1990 31-08-1995 29-06-1993 31-10-1991 28-12-1990
GB 1229413	A	21-04-1971	CA 925507 A DE 1770637 A DK 133099 B ES 355005 A ES 368669 A FR 1572620 A IL 30145 A JP 50026617 B NL 6808306 A US 3670077 A	01-05-1973 05-01-1972 22-03-1976 16-11-1969 01-05-1971 27-06-1969 26-07-1972 02-09-1975 16-12-1968 13-06-1972	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/08389

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D239/48 C07D239/46 C07D403/12 A61K31/505

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konuiffierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 90 12790 A (I.C.I.) 1. November 1990 (1990-11-01) Seite 1 -Seite 15; Ansprüche 1,15; Abbildung III; Beispiele 20-100	1,7-9
A	GB 1 229 413 A (I.C.I.) 21. April 1971 (1971-04-21) Ansprüche; Beispiel 1	1

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,

eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzip oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

22. Februar 2000

02/03/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Francois, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur seinen Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/08389

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
WO 9012790	A	01-11-1990	AT 112561 T AU 635260 B AU 5435490 A CA 2014457 A CN 1047080 A,B DD 297406 A DE 69013112 D DE 69013112 T DK 422178 T EP 0422178 A ES 2064727 T FI 95377 B GB 2230527 A,B GR 90100304 A,B HR 930793 A HU 56080 A,B IE 63502 B IL 94062 A JP 2528218 B JP 3505741 T MW 9090 A NO 177054 B NZ 233292 A PL 165502 B PL 165917 B PT 93823 A,B SI 9010799 A US 5223505 A YU 79990 A ZA 9002753 A		15-10-1994 18-03-1993 16-11-1990 21-10-1990 21-11-1990 09-01-1992 10-11-1994 26-01-1995 19-12-1994 17-04-1991 01-02-1995 13-10-1995 24-10-1990 27-09-1991 31-08-1996 29-07-1991 03-05-1995 27-11-1995 28-08-1996 12-12-1991 13-11-1991 03-04-1995 26-05-1992 30-12-1994 31-03-1995 20-11-1990 31-08-1995 29-06-1993 31-10-1991 28-12-1990
GB 1229413	A	21-04-1971	CA 925507 A DE 1770637 A DK 133099 B ES 355005 A ES 368669 A FR 1572620 A IL 30145 A JP 50026617 B NL 6808306 A US 3670077 A	01-05-1973 05-01-1972 22-03-1976 16-11-1969 01-05-1971 27-06-1969 26-07-1972 02-09-1975 16-12-1968 13-06-1972	